

4/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPIX (c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0007195982

WPI Acc no: 1995-240441/199531

XRAM Acc no: C1995-110209

Tooth whitening prepn. which efficiently removes stains - includes water-soluble alkali metal tripolyphosphate enzymatic hydrolytic agent; used to clean teeth and dental prostheses

Patent Assignee: GALLOPO A R (GALL-I); IBRAHIM N I (IBRA-I); MAZZANOBILO S (MAZZ-I); SMITHKLIN BEECHAM CORP (SMIK)

Inventor: GALLOPO A; GALLOPO A R; IBRAHIM N I; MAZZANOBILO S

Patent Family ( 21 patents, 47 countries )

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
WO 1995017158	A1	19950629	WO 1994US14662	A	19941219	199531	B
AU 199514047	A	19950710	AU 199514047	A	19941219	199543	E
ZA 199410247	A	19951025	ZA 199410247	A	19941222	199548	E
NO 199602581	A	19960730	WO 1994US14662	A	19941219	199640	E
			NO 19962581	A	19960618		
EP 735855	A1	19961009	WO 1994US14662	A	19941219	199645	E
			EP 1995905431	A	19941219		
FI 199602588	A	19960820	WO 1994US14662	A	19941219	199646	E
			FI 19962588	A	19960620		
CZ 199601821	A3	19970115	CZ 19961821	A	19941219	199709	E
EP 735855	A4	19961204	WO 1994US12822	A	19941201	199721	E
SK 199600790	A3	19970305	WO 1994US14662	A	19941219	199729	E
			SK 1996790	A	19941219		
BR 199408494	A	19970826	BR 19948494	A	19941219	199740	E
			WO 1994US14662	A	19941219		
JP 9507481	W	19970729	WO 1994US14662	A	19941219	199740	E
			JP 1995517549	A	19941219		
NZ 278531	A	19970822	NZ 278531	A	19941219	199741	E
			WO 1994US14662	A	19941219		
KR 1997700016	A	19970108	WO 1994US14662	A	19941219	199801	E
			KR 1996703307	A	19960621		
HU 77293	T	19980330	WO 1994US14662	A	19941219	199823	E
			HU 19961702	A	19941219		
AU 697576	B	19981008	AU 199514047	A	19941219	199901	E
RU 2139037	C1	19991010	WO 1994US14662	A	19941219	200038	E
			RU 1996115202	A	19941219		
CN 1145583	A	19970319	CN 1994194840	A	19941219	200104	E
US 20010002252	A1	20010531	WO 1994US14662	A	19941219	200131	E
			US 1995451798	A	19950526		
			US 1997778993	A	19970106		
HU 219711	B	20010628	WO 1994US14662	A	19941219	200143	E

			HU 19961702	A	19941219		
CZ 288821	B6	20010912	WO 1994US14662	A	19941219	200158	E
			CZ 19961821	A	19941219		
SG 83636	A1	20011016	SG 19963496	A	19941219	200176	E

Priority Applications (no., kind, date): US 1997778993 A 19970106; US 1995451798 A 19950526; WO 1994US14662 A 19941219; US 1993171798 A 19931222

# Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes	
WO 1995017158	A1	EN	20	0		
National Designated States,Original	AU BB BG BR BY CA CN CZ FI HU JP KP KR KZ LK MG MN MW NO NZ PL RO RU SD SI SK UA US VN					
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL OA PT SE					
AU 199514047	A	EN			Based on OPI patent	WO 1995017158
ZA 199410247	A	EN	19	0		
NO 199602581	A	NO			PCT Application	WO 1994US14662
EP 735855	A1	EN		0	PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
Regional Designated States,Original	AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE					
FI 199602588	A	FI			PCT Application	WO 1994US14662
EP 735855	A4	EN				
SK 199600790	A3	SK			PCT Application	WO 1994US14662
BR 199408494	A	PT			PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
JP 9507481	W	JA	24	0	PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
NZ 278531	A	EN			PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
KR 1997700016	A	KO			PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
HU 77293	T	HU			PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
AU 697576	B	EN			Previously issued patent	AU 9514047
					Based on OPI patent	WO 1995017158
RU 2139037	C1	RU			PCT Application	WO 1994US14662
					Based on OPI patent	WO 1995017158
US 20010002252	A1	EN			Continuation of application	WO 1994US14662
					Continuation of application	US 1995451798
HU 219711	B	HU			PCT Application	WO 1994US14662
					Previously issued patent	HU 77293
					Based on OPI patent	WO 1995017158
CZ 288821	B6	CS			PCT Application	WO 1994US14662
					Previously issued patent	CZ 9601821

			Based on OPI patent	WO 1995017158
SG 83636	A1	EN		

**Alerting Abstract WO A1**

A compsn. for reducing or removing surface deposited stains from natural teeth and dental prostheses comprises a dentally acceptable prepn. contg. 5–15 wt.% of a water soluble alkali metal tripolyphosphate. Also claimed, a compsn. for reducing or removing surface deposited stains from natural teeth and dental prostheses which comprises a dentally acceptable prepn. of 1–25 wt.% of a water soluble alkali metal tripolyphosphate, an effective amt. of an active oxygen source and/or an effective amt. of an enzymatic hydrolytic agent.

Also claimed, a method for reducing or removing surface deposited stains from natural teeth and dental prostheses which comprises contacting them with a dentally acceptable compsn. of a 5–15 wt.% water soluble alkali metal tripolyphosphate.

Also claimed, a method for reducing or removing surface deposited stains from teeth and dental prostheses which comprises bringing them into contact with a dentally acceptable compsn. of a 1–25 wt.% water soluble alkali metal tripolyphosphate and an effective amt. of an active oxygen source and/or an effective amt. of an enzymatic hydrolytic agent.

USE – Used to whiten teeth and dental prostheses.

ADVANTAGE – The compsn. efficiently removes stains and whitens tooth enamel.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: TOOTH; WHITE; PREPARATION; EFFICIENCY; REMOVE; STAIN; WATER; SOLUBLE; ALKALI; METAL; TRI; POLY; PHOSPHATE; ENZYME; HYDROLYSIS; AGENT; CLEAN; DENTAL; PROSTHESIS

**Class Codes****International Patent Classification**

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K; A61K-007/16; A61K-007/20			Main		"Version 7"
A61K-007/28; A61K-007/30			Secondary		"Version 7"

US Classification, Issued: 424049000

File Segment: CPI

DWPI Class: D16; D21; E34

Manual Codes (CPI/A–N): D05–H; D08–B08; E31–E; E31–K06

Derwent WPIX (Dialog® File 352): (c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

© 2007 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)
(12) 公表特許公報 (A)
(11) 特許出願公表番号  
特表平9-507481  
(43) 公表日 平成9年(1997) 7月29日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 7/16		9360-4C	A 6 1 K 7/16
7/30		9360-4C	7/30

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 24 頁)	
(21) 出願番号 特願平7-517549 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)12月19日 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)6月21日 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 1 4 6 6 2 (87) 国際公開番号 W O 9 5 / 1 7 1 5 8 (87) 国際公開日 平成7年(1995)6月29日 (31) 優先権主張番号 0 8 / 1 7 1 , 7 9 8 (32) 優先日 1993年12月22日 (33) 優先権主張国 米国 (U S)	(71) 出願人 スミスクライン・ビーチャム・コーポレイ ション アメリカ合衆国ペンシルベニア州19406- 0939、キング・オブ・ブルシア、スウェー ドランド・ロード709番、ビー・オー・ボ ックス1539、ユー・ダブリュー-2220、コー ポレート・インテレクチュアル・プロパテ イ (72) 発明者 ギャロボ, アンドリユー・ロバート アメリカ合衆国ニュージャージー州07026、 ガーフィールド、ウェシントン・アベニュー 133番 (74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 歯を白くする調製物

(57) 【要約】  
本発明は水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩を、活性  
酸素源および酵素加水分解剤と共にまたはなしで用いて  
歯および義歯を白くするための組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

1. 歯および義歯から表面の沈着着色物を減少させるかまたは除去するための組成物であって、約 5 ないし 15 重量%の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩からなる歯科的に許容される調製物からなる組成物。

2. 歯および義歯から表面の沈着着色物を減少させるかまたは除去するための組成物であって、約 1 ないし 25 重量%の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩と、有効量の活性酸素源と、および／または有効量の酵素加水分解剤とからなる歯科的に許容される調製物からなる組成物。

3. 歯および義歯から表面の沈着着色物を減少させるかまたは除去する方法であって、表面に着色物を有する歯または義歯を、少なくとも約 5 ないし 15 重量%の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩からなる歯科的に許容される組成物と接触させることからなる方法。

4. 歯および義歯から表面の沈着着色物を減少させるかまたは除去する方法であって、表面に着色物を有する歯または義歯を、少なくとも約 1 ないし 25 重量%の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩と、有効量の活性酸素源と、および／または有効量の酵素加水分解剤とからなる歯科的に許容される組成物と接触させることからなる方法。

## 【 発 明 の 詳 細 な 説 明 】

## 歯を白くする調製物

発 明 の 分 野

本発明は、自然の歯および義歯を白くするためのシステムに関する。美白作用は、単独で用いる場合、歯科的に許容される担体中約5ないし25重量%の範囲のアルカリ金属トリポリリン酸塩を用いることにより達成される。ポリリン酸塩は、活性酸素を付与する化合物および／または酵素加水分解剤と合することができ；これらの薬剤の一方または両方と合する場合、ポリリン酸塩は1ないし25重量%で存在してもよい。いずれか経口的に許容できる形態、または義歯に適した形態を本発明において用いることができる。

発 明 の 背 景

エナメル質の変色にはいくつかの要因が関与しているが、次の3つの主要因が、i) 歯面上に歯垢および歯石マトリックスが形成され、これがしみになること、ii) 歯の形成の間にある種の薬物が摂取されること、およびiii) 口腔の外傷による変色で、その後エナメル形成の間に歯の無機質化領域に血液の分解生成物がしみこむことと考えられる。本発明は主に歯の変色の第一の要因または原因、すなわち歯上に蓄積する自然の着色に関する。

表面の沈着物質により変色したエナメル質に輝きを取り戻すために、多数の美容的好みを狙って、医師の処方箋を必要としない歯を白くする商品が開発されてきた。これらの製品の広告および販売に関連して、「白くする」という用語も用いられる。歯磨剤および洗口剤はすべてある種の清浄および研磨剤を含有するが、エナメル沈着物質は、通常の使用条件下では、これらの薬剤により完全に除去するには手に負えないようになっている。またこれらの調製物には、着色物質に過度にさらされることにより蓄積した染色および変色を完全に除去するのに要する量および種類の薬剤が配合されていない。例えば、喫煙者は吐き出したたばこの煙中のタールおよび粒子が歯上に集まるので、エナメル質がしばしば変色する。

また多くの食物が歯のエナメル質を着色させ、変色させる。茶は、これに含まれ

るタンニンが歯のエナメル質上に沈着する飲料の一例である。ある医薬は沈着を介して着色または変色を起こしうるが、これはこの型の着色の通常の原因ではない。

エナメルを白くするのに3つの方法が現在一般的に用いられる。これらは、研磨剤を用いるか、酸化剤を採用するかまたは着色物質を分解する加水分解剤、例えば酵素基材の製品を用いることに基づく。

一の方法は着色を物理的にこすって除去することを基礎とする。練り歯磨き調製物に通常用いられるよりもさらにざらざらした摩耗剤（研磨剤とも称する）をこの方法において用いる。これらの調製物は、すべてではないとしても大部分は歯と緊密に接触することを要するので、その調製物は歯磨剤、ゲルまたは粉末である。ブラッシングまたは同様のこすったり磨いたりする動作も着色を効果的に完全に除去するために必要である。このような製品の例はTopol-Dep社により製造されているSmokers Topolであり、喫煙者および茶の愛飲者に、喫煙および茶または類似の飲料を飲むことにより起こる着色を除去する手段として市販されている。

酸化剤は米国でエナメル美白剤として市販されている口腔調製剤中の最も広く分配され、かつ利用されている薬剤である。これらの製品はすべてペーストまたはゲルである。過酸化尿素、過酸化水素または過酸化カルシウムがこれらの製品において最もよく見られる。現在、米国では医師の処方箋を必要としないこのような製品が30種類以上市販されている。酸化剤は、明らかに、歯垢／着色複合体を分解して、研磨により洗い流すか、または除去できる物質にするラジカルを放出することにより作用する。これらの処置は良い結果を得るためにはかなりの時間：過酸化物の供給源および濃度によって1.5ないし8日、または2～3カ月を必要とする。

最近、触媒系が見直され、他のオーラルケア製品とともに包装され、小売店を介して販売されている。蛋白分解酵素、特にパパインがえり抜きの触媒である。クエン酸塩などの別の活性塩が少なくとも一つの製造業者により使用されている。

。

これらの製品はペーストまたはゲルの形態にされる。これらは着色を起こす歯垢を除去することにより歯を白くするとされる。

本発明は独自の代替物を提供するものである。本発明はアルカリ金属トリポリリン酸塩を、所望により過酸化物および／または加水分解剤と共に用いて着色を除去し、歯のエナメル質を白くする。

#### 発明の要約

本発明は、自然の歯および義歯から、表面にある沈着着色物を少なくするか、または除去するための組成物であって、約 5 ～ 25 重量 % の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩からなる歯科的に許容される調製物を含む組成物である。

第二の態様において、本発明は自然の歯および義歯から表面にある沈着着色物を少なくするか、または除去するための組成物であって、約 1 ～ 25 重量 % の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩と、有効量の活性酸素源と、および／または有効量の酵素加水分解剤とからなる歯科的に許容される調製物を含む組成物に関する。

加えて、本発明は、自然の歯および義歯から表面にある沈着着色物を少なくするか、または除去するための方法であって、表面に着色のある歯または義歯を、少なくとも約 5 ～ 15 重量 % の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩からなる歯科的に許容される調製物と接触させることからなる方法に関する。

さらに別の具体例において、本発明は、歯および義歯から表面にある沈着着色物を少なくするか、または除去するための方法であって、表面に着色物を有する歯または義歯を少なくとも約 1 ～ 25 重量 % の水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩と、有効量の活性酸素源と、および／または有効量の酵素加水分解剤とからなる歯科的に許容される調製物と接触させることからなる方法に関する。

#### 発明の詳細な具体例

本発明の焦点は、歯または義歯の表面に付着した着色物、または表面上の物質に沈着する着色物を除去することにある。自然の歯および義歯（例えば入れ歯）は本発明で処置することができる。本発明はまた表面に付着した着色物の蓄積を予防するためにも用いることができる。本質的には、新たに沈着した少量の、そ



れ自身が着色するかまたは着色物質をトラップしうるマトリックスを着色する物質を定期的に除去することである。沈着の予防はそれ自体は本発明に含まれないが、除外されるものではない。すなわち、これらの調製物で歯を処理すると、着色物の付着または着色物の沈着をいくらか予防できる。これらの一方または両方の現象が起こっているかどうかは、これらの調製物を定期的に使用することにより使用者が自分の歯が着色していないと感じる状態に到達できれば何ら問題ではない。定期的な使用は、その状態の再発を予防できる。

「着色」または「着色している」なる語は、変色と言い換え可能に用いられ、一般にエナメル質（または義歯）の表面が望ましくないかあるいはその下にあるエナメル質の色と異なる不自然な着色を受けることを意味する。これらの用語は、オーラルケアおよびデンタルケアの分野における現在の使用に対応して同様の意味を有する。

本明細書において開示するこれらの調製物および方法は、ヒトに使用することを意図するが、これらの調製物は他の種も同様に、例えばペットケア用品においても用いることができる。

本発明の主な活性成分は、水溶性アルカリ金属トリポリリン酸塩からなる。この塩のナトリウム形が好ましいが、カリウム塩またはナトリウムとカリウムの混合塩を好ましい具体例として用いてもよい。あらゆる物理的形態、例えば水和物または脱水形態を用いることができる。

トリポリリン酸塩の量は、固体調製物中に単独で用いる場合、すなわち、他の2種の活性成分のいずれも所定の範囲内で存在しない場合、調製物の約5および15重量%の間である。固体調製物は、ペースト、ゲル、粉末などを包含する。該塩の好ましい量は、固体調製物中に単独で用いる場合、約10重量/重量%である。

液体調製物、例えば洗口剤に関しては、トリポリリン酸塩を0.1ないし15重量/体積%の範囲で用いることができる。より好ましい範囲は、洗口剤中1ないし約10重量/体積%である。

ペルオキシ化合物または加水分解酵素を、固体調製物、または洗口剤などの液

体調製物中にトリポリリン酸塩と一緒に添加した場合、リン酸塩は固体調製物の1および25重量／重量％の範囲、および液体調製物の約0.1ないし15重量／体積％の範囲で用いられる。多成分系固体調製物中のリン酸塩の好ましい量は、5および10％（w／w）の間、最も好ましくは約10％である。

活性酸素源は、分解して活性酸素種を供給しうるO-O結合を含む物質を意味する。過酸化物およびヒドロペルオキシドが本発明にて用いるのに好ましい。好ましい過酸化物の例は、過酸化水素などの無機過酸化物、過炭酸ナトリウム、カリウムおよびカルシウムなどのアルカリ金属の過炭酸塩；過酸化ナトリウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、亜鉛またはマグネシウム、および過ホウ酸塩である。また、結晶化の過酸化水素を含む無機化合物、例えば $2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$ および $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}_2$ などを用いることができる。さらに、本発明において数種の有機過酸化物を用いることができる。例えば、過酢酸、過酸化ベンジル、モノ過フタル酸マグネシウム、m-ペルクロロ安息香酸およびクミルヒドロペルオキシドなどのペルオキシ化合物を本発明において用いることができる。これは代表例であり、活性酸素化合物を含むものに対して本発明の実施法を制限するものではない。

これらの活性酸素化合物（AOC）の濃度、すなわち有効量は、歯または義歯と接触する直前に測定した場合、組成物の最終形態中約0.01％および20％の間で変化する。これらの割合は、AOCが固体であり、歯磨剤が固体である場合に重量基準で計算する。AOCが液体であり、歯磨剤が固体である場合、割合は重量／重量の計算に基づく。同様に、AOCが固体であり、液体、すなわち洗口剤に添加される場合、割合は重量および体積の計算に基づく。AOCおよび最終製品が共に液体である場合、割合は体積／体積の計算に基づく。本発明においては便宜上、AOCに関する割合の記載はこれらの四例を包含すると判断される。医師が処方した調製物に基づいて適当な計算法を選択する。

蛋白質、脂質または糖を分解する酵素をこれらの調製物に添加できる。本明細書中、「酵素加水分解剤」なる語は、これらの種類の酵素を意味する。これらの酵素は酵素学の分野で公知である。該酵素は、通常、各々、プロテアーゼ、リ

パーゼおよびアミラーゼと称せられる。これらの酵素の活性およびその物理的および生物学的特徴について多くの論文および総説が書かれている。例えば、アドバンセス・イン・エンザイモロジー・アンド・リレイテッド・サブジェクトス(Advances in Enzymology and Related Subjects)、ジョン・ウィリー & サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons, Inc.)、全版およびメソッド・イン・エンザイモロジー(Methods in Enzymology)、アカデミック・プレス(Academic Press)、ニューヨーク、全版を参照のこと。

加水分解剤は、1つの酵素または所定の型の酵素の混合物あるいはさらに2または3種の酵素の混合物からなっているいてもよい。プロテアーゼを他の活性化化合物と単一の組み合わせで用いるのが好ましい。1種のプロテアーゼのみを用いるのが最も好ましい。しかし、アミラーゼまたはリパーゼをプロテアーゼと組み合わせることもできるし、あるいは両者をプロテアーゼと一緒に添加して、蛋白質、脂肪および糖を酵素分解する手段が得られる。

あらゆる加水分解剤を薬物の活性またはリン酸塩それ自体の活性に関して悪影響をおよぼすことなくトリポリリン酸塩と合することができる。pHのようなある種の処方要因、所定の酵素の活性に影響を及ぼすかもしれない。酵素の活性はpHにより影響を受けることは周知である。例えば、ある酵素は7より低いpHでより活性であり、ある酵素は中性のpHで最も活性であり、他のものは7より大きいpHで最も活性である。特定の酵素と処方する場合、標的とする酵素が最も活性であるpHを考慮する必要がある。加えて、使用中の製品のpHが酵素の選択に影響する。本発明で用いるある種のアルカリ金属トリポリリン酸塩はアルカリ性のpHで最も安定である。したがって、アルカリ性のpHでその活性を維持する酵素を用いるか、または酵素を封入するかまたは使用時にリン酸塩と合するような別の容器に入れるなどの方法で保護することができる。

機能するために重金属イオンを要するある種の酵素は、トリポリリン酸塩が存在するならば本発明において特に有用ではない。しかし、調製物に該イオンを補足して、それによりトリポリリン酸塩の着色物に対する作用に悪影響を及ぼさないで酵素の活性を維持するのに適当な濃度を得ることが可能である。

他の具体例において、ある種の酵素を活性酸素成分と合して3つの活性化合物を有する歯磨剤を得る。過氧化物などの酸化剤は酵素を分解してこれをかなり急速に該酵素を不活化する。しかし、ある種の酵素に対する分解速度は、該酵素が直ちに、例えば1分以内にすべての加水分解性を失う程、迅速でないことが判明している。この残存する活性は蛋白質および他の着色物の加水分解を5ないし10分かけて行うのに十分高いことが判明している。本発明の方法は、通常、1ないし10分かけて行うので、本発明はトリポリリン酸塩、活性酸素源およびこの時間範囲内で有用な活性を維持する加水分解剤を組み合わせた3成分調製物も包含する。これらの比較的安定な酵素を本明細書において過氧化物-活性酵素と称する。

過氧化物-活性酵素は、標準温度および圧力で適当な3% (w/v) 過酸化水素水溶液で、トマレッリ・アール・エム (Tomarelli, R.M.)、ジャーナル・オブ・ラボラトリー・アンド・クリニカル・メディシン (J. Lab. Clin. Med.), 34, 428 (1949) のアゾコール (Azocoll) 法のような比色法、またはヤウン・リン (Yaun Lin) ら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 244: (4) 789-798 (1969) に記載されている蛋白分解活性測定のジメチルカゼイン法により測定可能な活性を有する酵素である。

これらの安定な酵素は、植物または動物源、例えば微生物および哺乳動物源に由来してもよい。これらは中性、酸性またはアルカリ性酵素であってもよい。蛋白質分解酵素は一部または全体としてペプチドアミド結合を加水分解する能力を有する。このような酵素はまた蛋白分解活性と共に本来の脂肪分解および/またはデンプン分解活性も有する。好ましい蛋白分解酵素は、その存在が活性酸素と反応して活性酸素の両方の活性を損ない、酵素の最終的な不活化をもたらす、スルフヒドリル基またはジスルフィド結合の実質的にないものである。前記のようにリン酸塩はこのような酵素の活性に影響を与える恐れがあるが、蛋白質と結合するカルシウム、マグネシウムまたは亜鉛などの二価の金属イオンを含有する酵素であるメタロプロテアーゼも用いることができる。より好ましい過氧化物安

定蛋白分解酵素群は、セリンプロテアーゼ、特にバチルスおよびストプトマイセ

ス菌およびアスペルギルスかび由来のものである。このグループ内で、より好ましい酵素は、一般にサブチリシン酵素と称するバチルス由来のアルカリプロテアーゼである。ディール・エル、モザー・ピー・ダブリュおよびビルジ・ビー・エス (Deayl, L., Moser, P. W. および Wildi, B. S.)、*「プロテアーゼ・オブ・ザ・ジーナス・バチルスIIアルカリン・プロテアーゼス」* ("Proteases of the Genus *Bacillus*. II alkaline Proteases" *バイオテクノロジー・アンド・バイオエンジニアリング* (Biotechnology and Bioengineering), Vol. XII, 213-249頁 (1970) およびキー・エルおよびモザー・ピー・ダブリュ (Keay, L. および Moser, P. W.)、*「ディッファレンティエイション・オブ・アルカリン・プロテアーゼス・フロム・バチルス・スピーシーズ」* ("Differentiation of Alkaline Protases from *Bacillus* Species" *バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーション* (Biochemical and Biophysical Research Comm.), Vol 34, No. 5, 600-604頁 (1969) 参照のこと。サブチリシン酵素は分解されて2つのサブクラス、サブチリシンAおよびサブチリシンBになる。サブチリシンAを分類するにおいて、ビー・サブチリス、ビー・リシェニフォルミスおよびビー・ピュミルスのような種に由来する酵素である。この亜種の生物は中性のプロテアーゼまたはアミラーゼをほとんどまたは全く生産しない。サブチリシンBサブクラスはビー・サブチリス、ビー・サブチリス・アミロサッカリチカス変異株、ビー・アミロリクエファシエンスおよびビー・サブチリスNRRL B3411のような生物由来の酵素で構成されている。これらの生物は中性のプロテアーゼおよびアミラーゼを、アルカリ性プロテアーゼ産生にほぼ匹敵するレベルで産生する。さらに、他の好ましい酵素は、例えば、パンクレアチン、トリプシン、コラギナーゼ、ケラチナーゼ、カルボキシラーゼ、アミノペプチダーゼ、エラスターゼ、およびアスペルギローペプチダーゼAおよびB、プロナーゼE (エス・グリセウス由来) およびジスパーゼ (バチルス・ポリミクサ由来) である。

好ましいプロテアーゼは、パパイン、ブロメリン、および前記の種々のサブチリシンである。

酵素の同定、分離および精製は古い技術である。蛋白分解および混合した蛋白分解／デンプン分解または蛋白分解／脂肪分解活性を有する酵素を含む、酵素の単離に関する一般的科学文献において多くの同定および単離技術が存在する。本発明の関連する酵素は、植物、動物または微生物源から公知の技術により容易に得られる。組換えDNA技術を用いて、新規な供給源および新種の酵素を利用できるようにすることが期待される。これらの新しい酵素は、本明細書においてすでに記載した安定性および活性に関する範疇を満足する限り本発明の範囲内にあると考えられる。

有効量の酵素を本発明の実施に用いる。有効な歯磨剤をつくるのに必要な酵素の量は、酵素の本来の活性、pH、塩濃度、過酸化物と合した場合には過酸化物の攻撃の受けやすさを含むいくつかの要因に依存する。基本的尺度として、使用処方では1回の処置につき約0.001ないし5アンソン単位、好ましくは約0.01と1アンソン単位間の活性をもたらすのに十分な酵素を含有しなければならない。これより多い量または少ない量を用いることができる。本明細書において記載したよりも低い酵素量では、特に口から外し、長期間、例えば一夜浸漬することができる義歯を洗浄するのに用いる場合、着色する表面の物質の除去を助けるように作用する。重量／重量または重量／体積なる用語において、酵素調製物はほとんど純粋でないので、酵素源を最終調製物の約0.003ないし15%の量で用いる。正確な量は、酵素の純度によって変化し、最終的に、ロットごとの基準により決定する必要がある。

これらの調製物は、口腔内での使用に関して安全で、万一飲み込んだ場合にも悪影響のない形態にされる。オーラルケア技術により処方の実質的な形態が開発され、これらの調製物において安全にかつ有効に用いられる多くの成分が同定され、試験されてきた。これらの調製物の製造および安全な包装および貯蔵もこれらの技術においてよく実証されている。

最適の美白効果を達成するために、用いる処方のpHは約7.0と9.0の間でなければならない。最適洗浄効果は、処方を口中歯のブラッシングにどのように

用いるかに関連して、pH約8で達成される。例えば、練り歯磨調製物は、ブラ

ッシング中、通常、口中にて約1+2または1+3倍の体積の水／唾液まで希釈される。このように、例えば美白に最適化されたペーストまたはゲルは実際歯をブラッシングまたは処置するのに用いられる場合、約7と9の間のpHになるように処方される。調製物のpHを調節するために酸または塩基を用いる；選択は経口調製物に関する技術範囲内である。使用前に、特定の調製物における安定性を目的とする最適pHはこの範囲から変化し、賦形剤および添加物によって異なる最適pHを有する。

調製物はいかなる形態にもできるが、成分の混合物に比べて、ある種のものがより良好でかつ速やかな結果をもたらし、使用者により支持されている。例えば、オーラルリンス、ガム、ペースト、ゲルまたは粉末などの歯磨剤の形態の調製物にしたり、活性成分をつまようじまたはデンタルフロスに染み込ませることもできる。アップリケおよびマウスピース、すなわち、歯に適用し、その場に確実に固定するための被膜を共にまたはなしで適所に数時間放置する調製物も用いることができる。該方法は、専門のセッティングにおいて実施できるが、本来は自己治療法を目的とする。

加えて、ケアの方法には、これらの形態の2種以上を用いることが包含される。例えば、洗口剤は練り歯磨きと組み合わせて用いることができ；この場合、両者は二成分を含有する。このような方法は、特に、通常、両方の製品を使用する消費者においてこのオーラルケア法の効果の最適化に寄与する。フロッシングを練り歯磨きと併用することも有効な治療法である。

本発明において用いる調製物は、消費者が、通常、その形態の使用を思いつような方法および時間に用いることができるように処方される。例えば、活性化化合物を洗口剤として付与する場合、使用についての指示が使用する洗口剤の通常かつ許容される実施と一致するように該活性化化合物を処方する。同様のことが歯磨剤、つまようじ、またはデンタルフロスおよびチューインガムまたは風船ガムにも適用される。本発明の実施に特別な時間は必要ではない。アップリケまたはマウスピース法を用いる場合、該物質を数時間またはそれ以上の時間、歯上に維

持する必要がある。これは拡張した治療が標準的なものである唯一の場合である

好ましくは、活性化化合物を練り歯磨き、液体歯磨きまたはゲルに処方する。例えば、10%トリポリリン酸ナトリウム（STP）を他の経口上許容される成分と混合してペーストまたはゲルを製造し、これを常法で包装する。消費者はこのゲルまたはペーストを歯ブラシに付け、他の歯磨剤を用いるように一定時間歯を磨く。ほとんどの歯医者および研究者は最大の効果を得るために1本の歯を少なくとも3分ブラッシングすることを奨めるが、この標準は普遍的ではない。同様な標準がインスタントペーストおよびゲルに関しても推奨されるが、これに従わなくても、定期的な使用、すなわち毎日使用すると望ましい結果が得られることが期待できる。

経口的に許容される担体を用いることができる。ただし、多価金属イオンは排除するかまたは最少にする必要があり、そうでなければこれらのイオンが活性化化合物と錯体を形成してこれを部分的にまたは完全に不活化する。加えて、酸化剤は還元剤と反応するといけないため用いるべきではない。あるいは、2種の活性化化合物を口腔中の使用に関して許容される適合性賦形剤と配合することができる。

#### 経口調製物

##### 歯磨剤

本発明において用いることができる練り歯磨き、液体歯磨き、ゲルおよび歯磨き粉の基礎処方ペーストおよび粉末を調製するのに用いることができる通常の担体、結合剤、界面活性剤、湿潤剤、着色剤、顔料、抗歯垢剤、抗菌剤、生体付着剤、研磨剤、抗う蝕剤、フレーバー剤、甘味料、増量剤などを有する。ゲルおよびペーストは水を含有するかまたは無水にできる。

歯科用研磨剤はこれらの活性化化合物に関してリン酸塩により作用する物質を物理的に除去する手段として有用である。歯科用研磨剤の古典的な例としては、ピロリン酸カルシウム、シリカ研磨剤、アルミナ、不溶性メタリン酸塩、顆粒状熱硬化性重合樹脂および炭酸水素ナトリウムがある。特許および科学文献はこのような研磨剤の例を記載している。このような一例としては、米国特許第4822599号があり、これは歯磨き研磨剤および商業的入手源およびその調製に関する



る文献の例を列挙している。全部ではないにしろほとんどが商業的供給源から入手できる。

選択された研磨剤はリン酸塩活性化合物、ならびに独自に活性な添加物、例えばフッ化物イオンおよび抗菌剤と適合性でなければならない。しかし、他のペースト、ゲルまたは粉末に関しては、研磨剤の選択は特定の研磨剤と他の添加物との結合の結果により影響を受ける。例えば、フッ化物イオンおよびピロリン酸カルシウムイオンをこれらの調製物に配合した場合、ピロリン酸塩は、米国特許第3112247号の教示によれば $\gamma$ -相を700~900℃に加熱することによりその $\gamma$ -相から $\beta$ -相に変わる。また、ある種の第4アンモニウムベースの抗菌剤はある種のシリカ研磨剤と適合性でないことがある。この研究に関してはシリカが好ましい。

研磨剤濃度は非常に広範囲に及ぶ。調製物は研磨剤によって、5ないし80重量%の濃度範囲の研磨剤に関して処方される。第二の濃度範囲は、選択した研磨剤によって10ないし50%の範囲である。本発明において好ましい研磨剤であるシリカは10と20重量%の間の量で用いられる。

フッ化物イオン源をこれらの調製物に配合できる。フッ化物イオン源は多くある。例えば、米国特許第3535421号（歯科技術において用いることができる種々のイオンを列挙している）参照。どのようなこれらの源も用いることができるが、フッ化ナトリウム、フッ化スズおよびモノフルオロリン酸ナトリウムがほとんどの歯磨剤における好ましいイオン源である。

フッ化物イオンを最高3500ppm、好ましくは1100ppmのフッ化物イオンをもたらすのに十分な量で歯磨剤に慣例的に添加する。調製物を、フッ化物イオンを調製物の一成分に限定して配合するが、使用時に他の成分と混合し、フッ化物イオン源を使用時の製品中最高約3500ppm、好ましくは1100ppmの濃度とするのに十分な量に調整する。

他の成分としては、フレーバー剤、着色剤、甘味料、湿潤剤、増粘剤、結合剤および界面活性剤が歯磨剤において最も一般的に用いられる。

味は少量のフレーバー剤を添加することにより得られる。この成分は口の爽快

感を残す。種々のミント系フレーバー剤が歯磨剤において用いられ、当業界では風味付けの選択および消費者の許容性の試験の行い方は周知である。フレーバー剤は約0.1ないし5重量%の間のレベルで慣例的に用いられる。

色素、レーキおよび二酸化チタンは歯磨剤において色をつけるのに慣例的に用いられる。二酸化チタンの場合、白色ペーストまたは粉末が得られる。これらの物質は広く入手可能であり、このような処方においてよく用いられ、歯科技術者に周知である。着色剤は通常0.1ないし5%の範囲の濃度で存在する。

甘味料は消費者の許容性を高めるために慣例的に添加される。いわゆる人工甘味料もほとんどの糖および他のう蝕原性の甘味料を避けるために今日用いられる。現在慣例的に用いられる非齲蝕原性甘味料の例はサッカリン、アスパルテーム、D-トリプトファン、ジヒドロカルコン、シクラメート、キシリトールおよびアセスルフェームである。甘味料は処方物の約0.1ないし5%である。

湿潤剤は空気にさらされることにより乾燥すること防ぐためにゲルおよびペーストに添加され、ブラッシングしたときに口に「しっとり」した感触を与える。例えばソルビトールなどのある種の湿潤剤は甘いと感じられる。歯磨剤において湿潤剤として有用である化合物の例は、多価アルコール、例えばグリセリン、ソルビトール、およびポリエチレングリコールである。ソルビトール（通常70%ソルビトール/水）およびグリセリンが好ましい。ペーストおよびゲルにおいて、1種または2種の湿潤剤を約20と40%の間で通常用いる。

結合剤および増粘剤を添加してペースト、ゲルおよび液状ペーストにおける物理的結合性を確実にする。これらの例は、ガム、例えばキサントランおよびアカシアガム、カラギーナン、セルロース、例えばカルボキシメチルセルロース、ポリオキシアルキルポリマー、例えばプルロニックポリマー、PVP物質、およびカルボキシビニルポリマー（ガントレッツなど）により例示されるある種のポリマーがある。これらの後者のポリマー、および恐らくは他のもののいくつかは、結合剤としての有用性をもたらす接着性が、歯の表面に付着する別の目的も果たし、それにより活性成分を歯に長期間結合させる点でさらに利点を有する。ガントレッツはこのような二重の目的で作用するポリアクリルカルボキシレート物質の例で

ある。

結合剤は通常 0.1 と 5.5 重量% の間の量で添加する。

界面活性剤は歯垢の除去を助けるために通常歯磨剤に添加される。あらゆる種類の界面活性剤、アニオン、カチオン、両性イオン、ノニオンおよび双性イオンベースの界面活性剤をこれらの調製物において用いることができる。これらの化合物および歯科技術において最も有用な化合物は文献においてよく記載されている。有用な界面活性剤の詳細な一覧表に関しては、米国特許第 4822599 号参照のこと。界面活性剤は多くの製造業者から入手可能であるかまたは十分に記載されてる方法により調製できる。

界面活性剤はペーストおよびゲル中通常約 0.5 と 5 % の量で用いるが、ある種の歯磨き粉においてはより高い濃度で用いてもよい。界面活性剤はゲル化剤としても用いることができる。

口臭爽快化剤（例えば、炭酸水素ナトリウム）もリン酸塩調製物と配合するか、または前記の事項にしたがって、すなわち 2 室のデリバリー装置中に入れる。

アップリケは本発明に関して、着色物を除去する有効な手段を提供する。これらは容易に成型できて歯に適合するようなモチ状または粘着性物質の形態に調製できる。これは次に手で歯上に圧縮できるかまたはプラスチック容器中に入れ、口中に挿入し、咬み、しばらく、例えば 15 ないし 30 分間その場に放置する。アップリケを除去すると、着色の原因となる歯垢が除去される。次にアップリケを捨てる。

活性化合物を洗口剤として処方できる。洗口剤は 95 % までの水、30 % までのアルコール、フレーバー剤、多価アルコール、抗う蝕剤、歯垢除去剤、甘味料、色素およびレーキ、および場合によっては保存料、および体積を得るために十分な水を含有する。活性化合物も現在存在する処方、例えばセパコール (Cepacol) (レイクサイド・ファーマシューティカルズ (Lakeside Pharmaceuticals)、ブラックス (Plax) (ファイザー (Pfizer))、リステリン (Listerine) (ワーナー・ランバート (Warner-Lambert))、スコープ (Scope) (プロクター & ギャンブル (Procter & Gamble)) などに配合できる。

これらの製品中の活性リン酸塩の濃度は約1ないし15%（重量／体積）、好ましくは1ないし5%の範囲である。AOCはリン酸塩と混合できるか、または使用時にリン酸含有処方物と合するために別のディスペンサー中に入れる。同様に、酵素をリン酸塩と混合するかまたは、使用時にリン酸塩と混合するように別々に包装する。これら二成分のいずれも粉末として包装し、使用直前に混合し、次に他の成分を含有する液体中希釈してもよい。

義歯用浸漬および洗浄溶液もこれら2種の活性成分を用いて調製できる。このような調製物は、水、界面活性剤、発泡剤および他の任意の成分を含有すると考えられる。義歯を外し、トリポリリン酸塩を含有する溶液中に入れ、数時間浸漬し、推奨される歯磨剤を用いてブラッシングするかまたは単にすすぎ、口中に再挿入する。本発明で活性なリン酸塩の濃度は約1～20%である。

以下の実施例は例示のためであり、本発明の範囲を制限するものでない。

#### 実施例 1

##### 歯を白くする練り歯磨き剤の処方

本発明の実施のために調製する練り歯磨きの代表例を第I表および第II表中の成分および割合にしたがって調製する。

## 第 I 表

( 1 0 / 1 5 %   S T P )

<u>成分</u>	<u>濃度 ( W / W % )</u>	
水、D I	2 8 . 4 0 2	2 3 . 4 0 2
ソルビトール、7 0 %	2 6 . 4 1 0	2 6 . 4 1 0
研磨剤シリカ	1 4 . 0 0	1 4 . 0 0
トリポリリン酸ナトリウム ( S T P )	1 0 . 0 0	1 5 . 0 0
グリセリン	1 0 . 0 0 0	1 0 . 0 0 0
増粘剤シリカ	4 . 0 0	4 . 0 0
ポリエチレングリコール 4 0 0、N F	3 . 0 0	3 . 0 0
ラウリル硫酸ナトリウム	1 . 1 5 0	1 . 1 5 0
二酸化チタン	0 . 9 9 5	0 . 9 9 5
サッカリンナトリウム	0 . 2 0	0 . 2 0
キサントガム	0 . 8 0 0	0 . 8 0 0
フレーバー剤	0 . 8 0 0	0 . 8 0 0
フッ化ナトリウム	0 . 2 4 3	0 . 2 4 3
合計	1 0 0 . 0 0	1 0 0 . 0 0

## 第Ⅱ表

( 1 0 % S T P および過酸化水素 )

成分	A	B
ソルビトール溶液 ( USP 7 0 % )	2 3 . 0 9 0 1	—
グリセリン、9 9 . 5 %、USP	1 0 . 0 0 0	8 8 . 0 0
PEG 8	3 . 0 0	—
二酸化シリコーン (ゼオフリー 1 5 3)	4 . 5 0 0	—
二酸化シリコーン (ゼオデント 1 1 3)	1 0 . 0 0 0	—
二酸化チタン	1 . 4 4 7	—
ラウリル硫酸ナトリウム NF	1 . 1 5 0	—
サッカリン、ナトリウム粉末 USP	0 . 4 0	—
安息香酸ナトリウム、NF	0 . 1 0 0	—
キシランタンガム	0 . 7 0 0	—
トリポリリン酸ナトリウム	2 0 . 0 0 0	—
水酸化ナトリウム 5 0 % 溶液	0 . 9 0 0	—
カーボポール 9 7 4 P	—	2 . 0 0 0
過酸化水素 ( 3 5 % )	—	1 0 . 0 0 0
矯味矯臭剤 (越えない)	1 . 5	—
水	Q S	—
合計	1 0 0 . 0 0	1 0 0 . 0 0

これらの 2 種の処方をもそれぞれ等しい体積を分配した容器中に包装する；

1 : 1 の割合の A および B は歯または義歯のブラッシングに用いられる製品からなる。

## 第Ⅲ表

(所望によりババインを有する 5%STP)

成分	濃度 (W/W%)	
水、DI	28.402	28.302
ソルビトール、70%	31.410	31.410
研磨剤シリカ	14.00	14.00
トリポリリン酸ナトリウム (STP)	5.00	5.00
グリセリン	10.000	10.000
増粘剤シリカ	4.00	4.00
ポリエチレングリコール 400、NF	3.00	3.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.150	1.150
二酸化チタン	0.995	0.995
サッカリンナトリウム	0.200	0.200
キサンタンガム	0.800	0.800
フレーバー剤	0.800	0.800
フッ化ナトリウム	0.243	0.243
ババイン		0.100
合計	100.00	100.00

## 実施例 2

以下の方法により歯の漂白作用を測定した：

漂白作用は歯磨剤の研磨性を決定するために歯科分野で通常用いられる系に対する変法を用いることにより決定した。

屠殺場から牛のあごを入手し、歯を本来の状態にて取り出した；予備洗浄は行わなかった。比色計およびブラッシング装置のフォーマットに適合するように歯科用アクリル性のキャップ中に歯を固定した；詳細な説明は以下のとおりである。初期のブラッシングは Crest Regular 歯磨きのスラリーおよびオーラル B 40 歯ブラシ（中程度の毛）を用いて行った。ついで、初期 L 値を比色計 (Hunter)

で決定した。これを初期の白色値とした。摩耗テスター装置は Rame-Hart (ニ

ユージージョー州、マウンテンレイク) 製のものである。この機械は歯科用調製物の研磨性を試験するのによく用いられる。歯ブラシを据え付け、歯および歯ブラシを一行に並べた。ペーストおよび水の 1 : 3 スラリーをトレイ中に注ぎ、合計 6 時間ブラッシングを行った。スラリーを時間ごとに取り替えた。3 および 6 時間に L 値の測定を行った。これはまず歯を脱イオン水ですすぎ、ついで湿度 100 % の密封容器中に 1 時間入れ、比色計の目盛りを読んで、3 時および 6 時間の L 値を得た。

練り歯磨スラリーをその漂白効果について試験した。例となるスラリーは以下のようにして調製した：

第 1 表に列挙した成分を用いて (ただし S T P は用いない) プラセボを調製した。この一部に S T P を添加し (5、10 または 15 %)、S T P および基材ペーストを全成分が合せられるまで混合した。この調製物、すなわち S T P を有する調製物の pH は約 8.5 であった。より高い pH のスラリーを調製する場合、3 M NaOH を用いて pH を調節し、pH を低下させる場合、3 M HCl を用いた。すべてのスラリーを直ちに用いた。結果から、10 % 以上の S T P によりプラセボ基材と比べて優れた歯漂白作用が得られ、pH 8.0 付近で最良の結果が得られることがわかった。



## 【 国 際 調 査 報 告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US94/14662

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : A61K 7/16 US CL : 424/57 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/57 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 4,851,146 (HOSOI et al.) 25 July 1989, entire document.	1-4
X	US,A, 4,490,269 (GALLOP) 25 December 1984, entire document.	1-4
X	US,A, 4,421,527 (WASON) 20 December 1983, entire document.	1-4
X	US,A, 3,957,967 (L'ORANCE) 18 May 1976, entire document.	1-4
A	US,A, 4,115,293 (SCHOENHOLZ et al.) 19 September 1978.	1-4
X	US,A, 3,793,211 (KOHLEPP et al) 19 February 1974, entire document.	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 MARCH 1995		Date of mailing of the international search report 12 APR 1995
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer SHEP ROSE TCI Telephone No. (703) 308-1235

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US94/14662

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 5,094,843 (MAZZANOBILO ET AL.) 10 March 1992.	1-4

## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PT, RO, RU, SD, SI, SK, UA, US, VN

(72)発明者 イブラヒム、ネイダー・イスカンダ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07840、  
ハッケッツタウン、ナンシー・テラス18番

(72)発明者 マザノビレ、サルバトーレ  
アメリカ合衆国ニュージャージー州07641、  
ハース、クロッカー・プレイス264番